

Aus der Nuklearmedizinischen Universitätsklinik
in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Emil Heinz Graul

TRIJODTHYRONINBESTIMMUNGEN IM
ENDEMICGEBIET DER EUTHYREOTEN STRUMA
UM MARBURG UND UMGEBUNG

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

KLAUS HERBERT

aus Gelnhausen

Marburg 1976

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Nuklearmedizinischen Universitätsklinik
in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Emil Heinz Graul

TRIJODTHYRONINBESTIMMUNGEN IM
ENDEMIEGEBIET DER EUTHYREOTEN STRUMA
UM MARBURG UND UMGEBUNG

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

KLAUS HERBERT

aus Gelnhausen

Marburg 1976

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 17. 12. 1976
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan : Prof. Dr. med. Friedrich Neurath
Referent : Prof. Dr.med. Klaus Joseph
Korreferent: Dozent Dr.med. Harry Müller

Meiner lieben Mutter

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1.0.0 Einleitung und Fragestellung	1
2.0.0 Methode	3
2.1.0 Trijodthyroninradioimmunassay (T-3-RIA)	3
2.1.1 Prinzip des T-3-RIA	3
2.1.2 Material und Versuchsdurchführung des T-3-RIA	6
2.2.0 Bestimmung des Gesamt-Thyroxins (Gesamt-T-4) und des Normalisierten Thyroxin Quotienten (NTR = Normalized Thyroxine Ratio)	8
2.3.0 Technetium ^{99m} -Uptake (TcTU)	11
2.4.0 Patientengut	13
3.0.0 Ergebnisse	14
3.1.0 T-3-Serumkonzentration bei Euthyreose und verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen	14
3.1.1 T-4-TBG-Serumkonzentration und NTR bei Euthyreose und verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen	15
3.2.0 Korrelation von T-3 mit T-4	17
3.3.0 Korrelation von T-3 mit NTR	18
3.3.1 Korrelation von T-3 mit NTR bei Patienten mit euthyreoten Strumen	19
3.4.0 Korrelation von T-3 mit TcTU	20
3.5.0 Altersabhängigkeit der Schilddrüsenhormonwerte	21
3.5.1 Die altersabhängige Abnahme der T-3-Serumkonzentration bei Patienten mit Euthyreose und euthyreoten Strumen	21

3.5.2	Altersabhängigkeit des NTR und der T-4-Serumkonzentration?	21
3.6.0	Schilddrüsenfunktionsparameter bei exogener T-4-Zufuhr	22
3.6.1	T-3-, T-4-, NTR- und TcTU-Werte unter Suppression von Patienten mit euthyreoten Strumen mit L-T-4	22
3.6.2	T-3-, T-4-, NTR- und TcTU-Werte unter Behandlung von Patienten mit euthyreoten Strumen mit L-T-4	24
4.0.0	Interpretation und Diskussion	27
4.1.0	"T-3-Normalwert"	27
4.2.0	Ursprung des T-3	28
4.3.0	Erhöhte T-3-Serumkonzentration bei T-3-Hyperthyreose und autonomen Schilddrüsen	30
4.4.0	Erhöhte T-3-Serumkonzentration bei euthyreoten Strumen	32
4.5.0	Differentialdiagnose der solitär erhöhten T-3-Serumkonzentration	34
4.6.0	T-3-Serumkonzentrationsabnahme bei zunehmendem Alter	35
4.7.0	T-3-Serumkonzentration bei exogener T-4-Zufuhr	36
4.8.0	Bedeutung des T-3-RIAs für die klinische Diagnostik	37
5.0.0	Zusammenfassung	38
6.0.0	Literatur	41

1.0.0 Einleitung und Fragestellung

Das Trijodthyronin (T-3)* wurde 1952 von Gross und Pitt-Rivers als zweites Schilddrüsenhormon neben dem Thyroxin (T-4)* entdeckt (14). Seit dieselben Autoren zeigen konnten, daß T-3 eine 3-4fach stärkere Wirkung als T-4 in der Behandlung des Myxödems hat und vermuteten, daß T-4 nur die Vorstufe des T-3, des eigentlich wirksamen Hormons, ist, wird die Bedeutung des T-3 in der Physiologie und Pathophysiologie des Schilddrüsenhormonstoffwechsels mindestens ebenbürtig im Vergleich zum T-4 eingeschätzt (12, 13, 28, 48). 1970 fanden Braverman und Mitarbeiter den Beweis für die Konversion von T-4 zu T-3 in vivo, indem sie T-3-Spiegel bei athyreoten Patienten nachwiesen, die nur mit L-T-4 substituiert wurden (4).

Die Bestimmung der T-3-Serumkonzentration stieß auf erhebliche Schwierigkeiten, da der T-3-Spiegel im peripheren Blut im Bereich von wenigen Nanogramm pro Milliliter liegt. Die von Nauman und Mitarbeiter 1967 und Sterling und Mitarbeiter 1969 entwickelten Verfahren waren für die klinische Diagnostik zu aufwendig und zu störanfällig (37, 48). Erst nachdem es Brown und Mitarbeiter 1970 gelang, ein hochspezifisches Anti-T-3-Serum zu erzeugen, konnten Gharib und Mitarbeiter, Chopra und Mitarbeiter, Larsen, Lieblich und Utiger und Mitsuma und Mitarbeiter die ersten T-3-

* Aus drucktechnischen Gründen wurden Trijodthyronin und Thyroxin mit (T-3) bzw. (T-4) abgekürzt.

Radioimmunassays (T-3-RIA) entwickeln (5,9,6,29,30,33). Der T-3-RIA ist eine relativ einfach durchzuführende Methode, den T-3-Serumspiegel zu bestimmen, die in kurzer Zeit eine weite Verbreitung erfahren hat.

Das Ziel dieser Untersuchung ist daher die Bedeutung des T-3-RIA für die Schilddrüsendiagnostik im Endemiegebiet der euthyreoten Struma um Marburg und Umgebung zu diskutieren, indem die T-3-Serumkonzentrationen eines in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Philipps-Universität Marburg medizinisch versorgten Patientengutes mit Hilfe eines kommerziellen T-3-RIAs bestimmt und mit anderen Schilddrüsenfunktionsparametern korreliert wurden.

2.0.0 Methode

2.1.0 T-3-RIA

2.1.1 Prinzip des T-3-RIA

Zur Bestimmung des T-3-Serumspiegels wurde die kommerzielle Version eines T-3-RIAs (T-3-RIA-Kit, Fa. Amersham-Buchler, Braunschweig) benutzt. Der T-3-RIA beruht auf der Konkurrenzreaktion von T-3 des Patientenserums und Jod-125 markiertem T-3 um die Bindung an T-3-spezifischen Antikörpern (1,5,6,9,29,30,33,51). Je mehr Patientenhor-
mon vorhanden ist, um so weniger radioaktives T-3 wird von den Antikörpern gebunden. Nach der Inkubation fängt ein Adsorptionsmittel das freie, nicht an Antikörper gebundene T-3 ab und entfernt es aus der Reaktion. Durch eine einfache Radioaktivitätsmessung in einem Gammaprobenwechsler kann man mit Hilfe einer Eichkurve, die durch Standardseren mit bekanntem T-3-Gehalt erstellt wurde, den unbekannten T-3-Spiegel des Patientenserums ermitteln.

Der RIA erfaßt das Gesamt-T-3, das heißt sowohl das an Trägerprotein gebundene als auch das freie, biologisch aktive T-3. Da die Fraktion des gebundenen T-3 ca. 99,7 % des Gesamt-T-3-Spiegels ausmacht, können Änderungen der Konzentrationen der Trägerproteine den T-3-Wert beeinflussen (26).

Voraussetzung für ein genaues Ergebnis des RIA ist eine hohe Spezifität des Anti-T-3-Serums und eine möglichst geringe Kreuzreaktivität zu anderen Schilddrüsenhormonanalogen besonders zu T-4, da das Verhältnis von T-4 zu T-3 ca. 50:1 beträgt. Die prozentuale Kreuzreaktivität beträgt nach Angaben des Herstellers zu: (51)

L-Thyroxin	< 0,2 %
3,5-Dijod-L-Thyronin	< 0,5 %
Trijodessigsäure	30-60 %
3,5-Dijod-L-tyrosin	< 0,1 %
3-Jod-L-tyrosin	< 0,1 %

Die Anwesenheit selbst von T-3 freiem Serum interferiert geringfügig mit der Bindung von T-3 an den Antikörpern (29,33). Deshalb werden keine reinen T-3-Lösungen zur Eichung benutzt, sondern man verwendet menschliche Seren mit unterschiedlichem T-3-Gehalt als Standards, um die Serumm~~en~~ge in jedem Versuchsröhrchen konstant zu halten und damit die gleiche unspezifische Bindung für alle Versuchsröhrchen zu garantieren (51).

Die T-3 bindenden Serumproteine, Thyroxin bindendes Globulin (TBG) und in geringerem Maße auch Thyroxin bindendes Albumin (TBA) stören sowohl die Antigen-Antikörperreaktion als auch die Trennung von freiem und gebundenen

T-3 durch das Adsorptionsmittel, indem insbesondere TBG freies T-3 abfängt (6,9,29,30,33,51).

Mit Hilfe eines geeigneten Puffers und einer TBG-blockierenden Substanz im Versuchsansatz gelingt es, diesen Einfluß zu reduzieren (51).

2.1.2 Material und Versuchsdurchführung des T-3-RIA

Zur Bestimmung der T-3-Serumkonzentrationen wurde ein kommerzieller Radioimmunassay (Fa. Amersham-Buchler, Braunschweig) verwendet. Die Versuche wurden nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Die Eichkurve wurde durch vier Standardseren mit abgestuften T-3-Konzentrationen (0,11-, 0,74-, 1,89- und 4,80- Nanogramm pro Milliliter) erstellt.

Die Radioaktivitäten der Testansätze wurden 5 Minuten in einem Gammaprobenwechsler (Gammaszint) gemessen; die durchschnittliche Impulszahl betrug mehr als 10000.

Der Meßbereich des benutzten T-3-RIA reicht von 0-5 Nanogramm pro Milliliter T-3. Seren mit höheren T-3-Konzentrationen verdünnt man im Verhältnis von 1:3 mit dem niedrigsten Standard und bestimmt sie dann in gleicher Weise.

Dem Vorschlag des Herstellers folgend wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

Bei Abweichungen von mehr als 4 % zwischen beiden gemessenen Impulsraten wurde die Bestimmung wiederholt.

Der statistische Fehler lag bei einer durchschnittlichen Impulszahl von mehr als 10000 pro Meßprobe unter 1 %; die Interassayvarianz betrug 4,12 %.

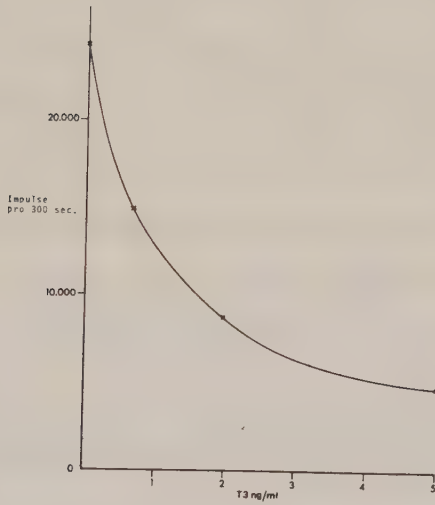


Abb.1: Beispiel einer Eichkurve

2.2.0 Bestimmung des Gesamt-T-4 und des Normalisierten Thyroxin Quotienten (NTR = Normalized Thyroxine Ratio)

Zur kombinierten Bestimmung von Gesamt-T-4 und NTR wurde ein kommerzielles Radioassaytestbesteck (Thyopac 5, Fa. Amersham-Buchler, Braunschweig) verwendet (50). Die T-4-Bestimmung nach der kompetitiven Proteinbindungsanalyse (CPBA = Competitive Protein Binding Assay) benutzt die spezifische Affinität des T-4 zu TBG (8,35,36). Einer mit radioaktivem T-4 gesättigten TBG-Lösung wird mit Alkohol aus dem Patientenserum extrahiertes T-4 zugesetzt. Das T-4 aus dem Patientenserum konkurriert nun mit dem radioaktiven T-4 um die endliche Zahl der Bindungsplätze am TBG. Die zu bestimmende T-4-Menge ist direkt proportional der aus der Bindung freigesetzten Menge markierten Hormons.

Entfernt man dieses freigesetzte Hormon mittels einer Adsorptionsmittelsuspension aus der Reaktion, so kann durch eine Radioaktivitätsmessung auf die zu bestimmende T-4-Menge geschlossen werden, nachdem man zuvor das System geeicht hat.

Die CPBA-Methode erfaßt das Gesamt-T-4, das heißt sowohl das an Trägerprotein gebundene als auch das freie biologisch wirksame T-4. Da der Anteil des gebundenen T-4 ca. 99,95 % ausmacht, können Änderungen der Trägerproteinkonzentrationen den T-4-Wert beeinflussen. Da die TBG-Bestim-

mung bisher methodisch sehr aufwendig ist, entwickelten Thorson und Mitarbeiter eine Methode, die das Ergebnis der Gesamt-T-4-Bestimmung durch die individuelle Bindungskapazität der Serumproteine korrigiert: den Effektiven Thyroxin Quotienten (ETR = Effective Thyroxine Ratio), der dem NTR im Prinzip entspricht. Der NTR drückt das Verhältnis einer berichtigten Gesamt-T-4-Bestimmung zu den Werten eines Normalserums aus; der NTR ist also ein Äquivalent für das freie T-4. Aus NTR und T-4-Wert kann man die TBG-Konzentration errechnen.

$$(TBG = \frac{T-4}{NTR \cdot 18,57 - 15,17}) \quad (26)$$

Die NTR-Bestimmung erfolgt im Anschluß an die Gesamt-T-4-Bestimmung: demselben Testansatz wird nach Entnahme der Meßprobe für die T-4-Bestimmung 10 Mikroliter Patientenserum zugegeben. Die freien Bindungsplätze des TBG aus dem Patientenserum fangen nun markiertes und unmarkiertes T-4 ab und verhindern damit die reversible Bindung an das Adsorptionsmittel. Je größer die Bindungskapazität ist, um so mehr T-4 wird gebunden und damit die Radioaktivität in dem zu messenden Überstand der Lösung erhöht. Den NTR-Wert erhält man, indem man die gemessene Impulszahl auf die Impulszahl eines Standardnormalserums bezieht.

Der Normbereich der T-4-Bestimmung liegt für Marburg und Umgebung bei 3,1 - 12 Mikrogramm pro 100 Milliliter; der Normbereich des NTR bei 0,88 - 1,11.

2.3.0 Technetium^{99m}-Uptake (TcTU)

Im folgenden wird das an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Philipps-Universität Marburg angewandte Verfahren beschrieben. Der TcTU ist eine Methode, die Technetium^{99m} ($\text{Tc}^{99\text{m}}$) Aufnahme der Schilddrüse, die der Jodid-Aufnahme äquivalent ist, mit einer Gammakamera mit angeschlossener Datenverarbeitungsanlage (Radic-Camera II und Medstore, Fa. General Electric) zu messen und gleichzeitig ein szintigraphisches Bild der Schilddrüse zu erhalten. Man injiziert dem Patienten eine Dosis von 450 ± 30 Mikrocurie $\text{Tc}^{99\text{m}}$ intravenös. Die Radioaktivität der Spritze wird vor und nach der Injektion 30 Sekunden in 10 Zentimeter Abstand vom konvergierenden Kollimator der Gammakamera gemessen, um die applizierte Nettodosis $\text{Tc}^{99\text{m}}$ zu bestimmen. 20 Minuten nach der Injektion nimmt man in der gleichen Meßgeometrie ein szintigraphisches Bild der Schilddrüsenregion des Patienten auf und mißt damit gleichzeitig die dort angereicherte Radioaktivität. Um ausschließlich die angereicherte Radioaktivität der Schilddrüse ohne umgebendes Gewebe zu erfassen, ruft man aus der angeschlossenen Datenverarbeitungsanlage die Impulszahl der gespeicherten Radioaktivität eines Areals Nicht-Schilddrüsen-gewebes ab und normiert diese auf die Größe der Schilddrüse. Man subtrahiert nun die Aktivität des Nicht-

Schilddrüsengewebes als Untergrundaktivität von der gespeicherten Aktivität der Schilddrüse.

Der TcTU drückt die in der Schilddrüse angereicherte Radioaktivität in Prozent der applizierten Nettodosis Tc^{99m} aus. Bei euthyreoter Stoffwechsellage wird ca. 2-7 % der applizierten Dosis in 20 Minuten in der Schilddrüse angereichert.

Die in dieser Untersuchung benutzten TcTU-Werte - sowie die T-4- und NTR-Werte - wurden im Rahmen der Diagnostik der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Philipps-Universität Marburg bestimmt.

2.4.0 Patientengut

Das untersuchte Patientengut (insgesamt 358 Patienten) stammt aus Marburg und der weiteren Umgebung, einem Gebiet mit Jodmangel, in dem die Struma endemisch vorkommt. Die verschiedenen Diagnosen lauten: 47 Patienten waren euthyreot, 32 hyperthyreot, 12 hypothyreot; 219 Patienten hatten eine euthyreote Struma, je 24 Patienten hatten ein autonomes Adenom oder eine autonome Struma. Die Diagnosen wurden im Rahmen der Diagnostik der Universitätsklinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Philipps-Universität Marburg gestellt.

Die Diagnose "euthyreote Struma" wurde nur dann gestellt, wenn Patienten mit blanden Strumen die klinischen Zeichen der Euthyreose boten.

3.0.0 Ergebnisse

3.1.0 T-3-Serumkonzentration bei Euthyreose und verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen

Die Ergebnisse sind im Histogramm (Abb.2) zusammengefaßt. Die Patienten mit euthyreoten Strumen wurden in eine Gruppe mit einem TcTU von $< 7\%$ und in eine Gruppe mit einem TcTU von $> 7\%$ geteilt, um der unterschiedlichen Jodavidität Rechnung zu tragen.

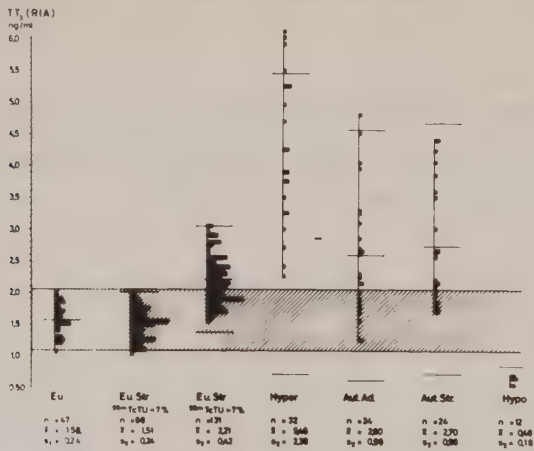


Abb.2: Häufigkeitsverteilung der T-3-Serumkonzentrationen bei Euthyreose und verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen.

3.1.1 T-4-, TBG-Serumkonzentration und NTR bei Euthyreose und verschiedenen Schilddrüsenerkrankheiten

Die in den Histogrammen (Abb.3,4,5) zusammengefaßten Ergebnisse sind einer bisher unveröffentlichten Arbeit von K.Joseph entnommen (25).

Das T-4:T-3-Verhältnis bei Euthyreose und verschiedenen Schilddrüsenerkrankheiten zeigt die Tab.1:

Eu.	Eu.Str. TcTU 7%	Eu.Str. TcTU 7%	Hyper.	Aut.Ad.	Aut.Str.	Hypo.
46,83	41,05	28,05	28,25	28,07	28,14	31,25

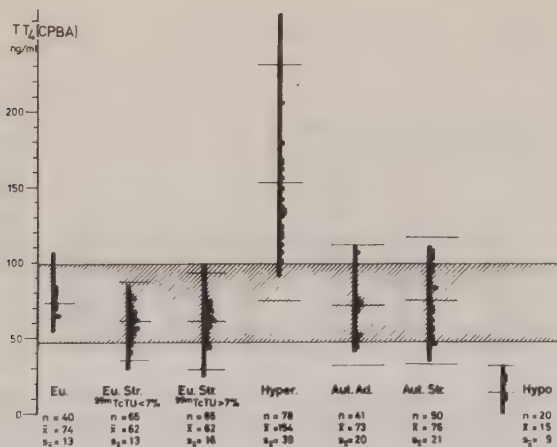


Abb.3: Häufigkeitsverteilung der T-4-Serumkonzentrationen bei Euthyreose und verschiedenen Schilddrüsenerkrankheiten.

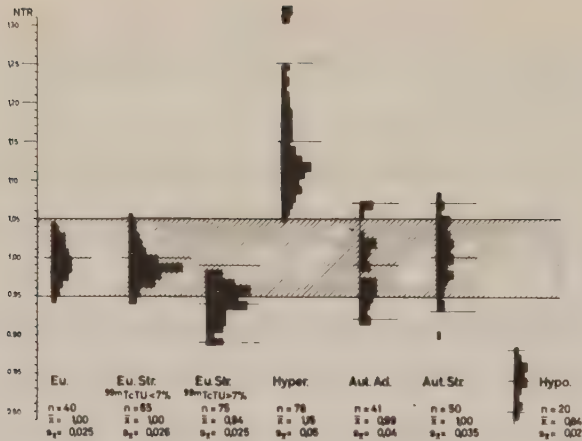


Abb.4: Häufigkeitsverteilung des NTR bei Euthyreose und verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen.

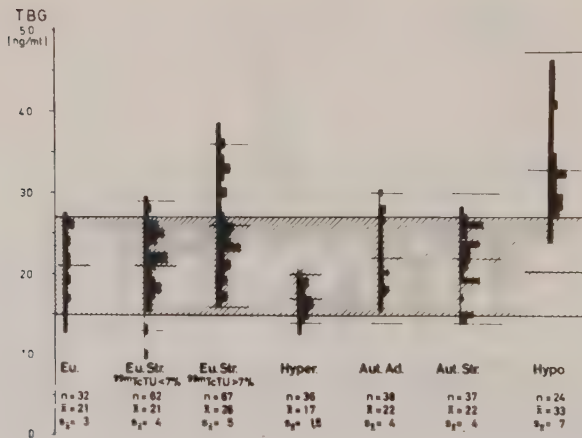


Abb.5: Häufigkeitsverteilung der TBG-Serumkonzentrationen bei Euthyreose und verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen.

3.2.0. Korrelation von T-3 mit T-4

Abb.6 zeigt die positive Korrelation von T-3 mit T-4 bei $n = 175$ Patienten mit euthyreose und verschiedenen Schilddrüsenerkrankheiten.

Die Regressionsgerade $y = 6,14x + 31,18$ beschreibt die Abhängigkeit von T-3 und T-4 bei T-3-Spiegeln bis 4,5 Nanogramm pro Milliliter und T-4-Spiegeln bis 40 Nanogramm pro Milliliter. Die Verhältnisse bei höheren T-3- und T-4-Werten stellt eine andere, abgeflachte Regressionsgerade $y = 107,16 + 10,65x$ dar.

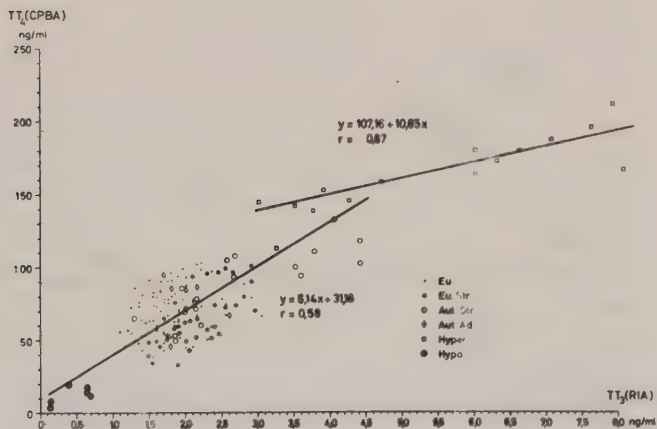


Abb.6: Korrelation von T-3 mit T-4 bei euthyreose und verschiedenen Schilddrüsenerkrankheiten.

3.3.0 Korrelation von T-3 mit NTR

Die Korrelation von T-3 mit NTR bei $n = 148$ Patienten mit Euthyreose und verschiedenen Schilddrüsenkrankheiten ist in Abb.7 dargestellt.

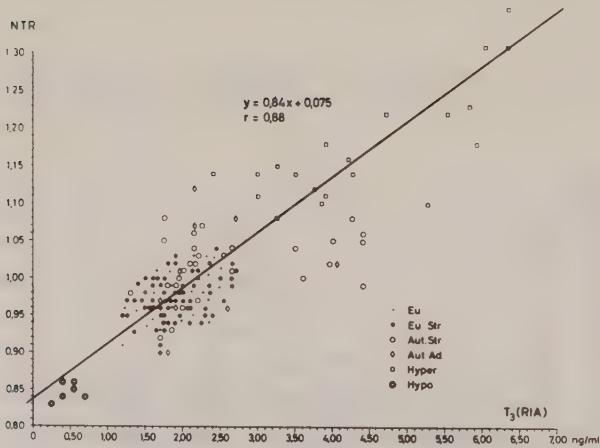


Abb.7: Korrelation von T-3 mit NTR bei Euthyreose und verschiedenen Schilddrüsenkrankheiten.

3.3.1 Korrelation von T-3 mit NTR bei Patienten mit euthyreoten Strumen

Abb.8 zeigt die negative lineare Korrelation von T-3 mit NTR allein bei Patienten mit euthyreoten Strumen (n = 122) im Unterschied zu Abb.7.

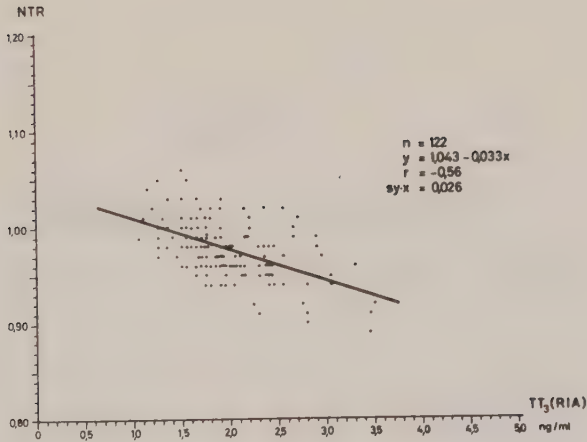


Abb.8: Korrelation von T-3 mit NTR bei Patienten mit euthyreoten Strumen.

3.4.0 Korrelation von T-3 mit TcTU

Es konnte keine durch eine Regression beschreibbare Korrelation von T-3 mit TcTU gefunden werden, obwohl bei Patienten mit euthyreoten Strumen eindeutig ein Zusammenhang von erhöhten T-3-Werten mit erhöhten TcTU-Werten besteht; der Streubereich der Werte ist jedoch zu groß.

3.5.0 Altersabhängigkeit der Schilddrüsenhormonwerte

3.5.1 Die altersabhängige Abnahme der T-3-Serumkonzentration bei Patienten mit Euthyreose und euthyreoten Strumen

Die altersabhängige Abnahme der T-3-Serumkonzentration bei $n = 178$ Patienten mit Euthyreose und euthyreoten Strumen ist in Abb.9 dargestellt.

Im Bereich von 11 bis 77 Jahren nimmt die mittlere T-3-Serumkonzentration um 0,1 Nanogramm pro Milliliter pro Dekade ab.

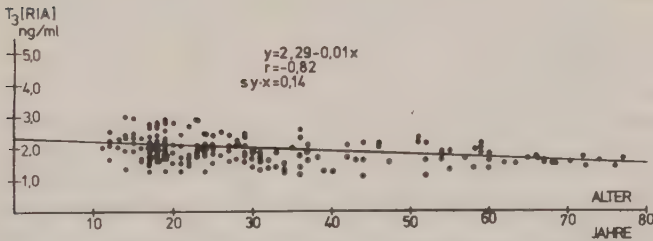


Abb.9: Altersabhängige Abnahme der T-3-Serumkonzentration bei Patienten mit Euthyreose und euthyreoten Strumen

3.5.2 Altersabhängigkeit des NTR und der T-4-Serumkonzentration?

Es konnte keine Altersabhängigkeit des NTR und der T-4-Serumkonzentration festgestellt werden.

3.6.0 Schilddrüsenfunktionsparameter bei exogener T-4-Zufuhr

3.6.1 T-3-, T-4-, NTR- und TcTU-Werte unter Suppression von Patienten mit euthyreoten Strumen mit L-T-4

Um eine fragliche autonome Regulation der Schilddrüse abzuklären, wurden 42 Patienten mit euthyreoten Strumen mit 3 Milligramm L-T-4 supprimiert. Die Schilddrüsenfunktionsparameter wurden vor und 1 Woche nach Applikation des L-T-4 gemessen. Die Ergebnisse sind in Tab. 2 dargestellt.

vor Suppression mit 3 Milligramm L-T-4				
T-3 Nanogramm pro Milliliter	T-4 Mikrogramm pro 100 Milliliter	NTR	TcTU (%)	T-4:T-3
1,90 $\pm$ 0,53	6,76 $\pm$ 1,83	0,96 $\pm$ 0,04	10,87 $\pm$ 6,01	35,57
1 Woche nach Suppression mit 3 Milligramm L-T-4				
T-3 Nanogramm pro Milliliter	T-4 Mikrogramm pro 100 Milliliter	NTR	TcTU (%)	T-4:T-3
1,96 $\pm$ 0,56	10,93 $\pm$ 2,66	1,05 $\pm$ 0,04	2,59 $\pm$ 1,52	55,76

Tab.2: Schilddrüsenfunktionsparameter bei Patienten mit euthyreoten Strumen vor und 1 Woche nach Suppression mit 3 Milligramm L-T-4

Während T-4-, NTR- und TcTU-Wert sich unter der Suppression erwartungsgemäß verhalten: T-4 und NTR steigen an, der TcTU als Äquivalent für die Jodavidität fällt ab, bleibt die mittlere T-3-Serumkonzentration fast gleich und geht nicht mit der T-4-Serumkonzentration parallel! Auch eine Aufteilung des Patientenkollektivs in eine Gruppe mit einem TcTU $< 7\%$ und in eine Gruppe mit einem TcTU von $> 7\%$ zeigt das gleiche Verhalten der Schilddrüsenparameter unter Suppression wie oben beschrieben.

3.6.2 T-3-, T-4-, NTR- und TcTU-Werte unter Behandlung von Patienten mit euthyreoten Strumen mit L-T-4

Patienten mit euthyreoten Strumen wurden mit unterschiedlichen Dosen L-T-4 behandelt. Die Veränderungen der Schilddrüsenfunktionsparameter unter Behandlung sind in den Tabellen 3 und 3a dargestellt.

Die Schilddrüsenfunktionsparameter zeigen unter Therapie der euthyreoten Struma mit L-T-4 die gleichen Änderungen wie unter Suppression:

T-4- und NTR-Wert steigen an, der TcTU-Wert fällt ab, während die mittlere T-3-Serumkonzentration weitgehend konstant bleibt.

Therapieschema: 2 Wochen 100 Mikrogramm L-T-4/die, dann 150 Mikrogramm L-T-4/die bei n = 6 Patienten

T-3 Nanogramm pro Milliliter	T-4 Mikrogramm pro 100 Milliliter	NTR	TcTU (%)	T-4:T-3	Ausgangsbefund
2,11±0,49	7,15±1,94	0,95±0,05	14,23±9,23	33,88:1	nach 2 Wochen
2,03±0,52	9,06±2,14	0,99±0,02	9,95±6,13	44,72:1	nach 4 Wochen
2,04±0,47	11,5 ±1,38	1,0±0,02	4,14±3,79	56,37:1	nach 6 Wochen
1,98±0,57	10,6 ±2,55	1,01±0,02	4,52±4,41	53,53:1	

Therapieschema: 150 Mikrogramm L-T-4/die bei n = 7 Patienten

T-3 Nanogramm pro Milliliter	T-4 Mikrogramm pro 100 Milliliter	NTR	TcTU (%)	T-4:T-3	Ausgangsbefund
2,24±0,61	6,45±1,70	0,97±0,05	12,73±5,02	28,79:1	nach 2 Wochen
2,10±0,52	10,54±1,70	1,04±0,03	3,15±2,36	50,19:1	nach 4 Wochen
2,27±0,74	10,84±3,65	1,04±0,02	2,62±1,96	47,75:1	nach 6 Wochen
2,22±0,48	10,97±3,57	1,05±0,03	2,82±2,17	49,41:1	

Tab.3: Schilddrüsenfunktionsparameter unter Behandlung der euthyreoten Struma mit L-T-4

Therapieschema: 4 Wochen 100 Mikrogramm L-T-4/die, dann 150 Mikrogramm L-T-4/die bei n = 11 Patienten

T-3 Nanogramm pro Milliliter	T-4 Mikrogramm pro 100 Milliliter	NTR	TcTU (%)	T-4:T-3
1,90 $\pm$ 0,57	6,76 $\pm$ 1,40	0,96 $\pm$ 0,02	10,10 $\pm$ 4,95	35,57:1
1,93 $\pm$ 0,47	8,70 $\pm$ 1,93	1,00 $\pm$ 0,02	5,14 $\pm$ 3,69	45,07:1
2,14 $\pm$ 0,51	9,02 $\pm$ 0,95	0,99 $\pm$ 0,02	5,20 $\pm$ 4,13	42,14:1
2,14 $\pm$ 0,61	10,01 $\pm$ 2,48	1,03 $\pm$ 0,02	3,77 $\pm$ 2,73	46,77:1
Ausgangsbefund				
				nach 2 Wochen
				nach 4 Wochen
				nach 8 Wochen

Therapieschema: 2 Wochen 100 Mikrogramm L-T-4/die, dann 2 Wochen 150 Mikrogramm L-T-4/die, dann 4 Wochen 200 Mikrogramm L-T-4/die, dann 150 Mikrogramm L-T-4/die bei n = 6 Patienten

T-3 Nanogramm pro Milliliter	T-4 Mikrogramm pro 100 Milliliter	NTR	TcTU (%)	T-4:T-3
2,35 $\pm$ 0,63	7,30 $\pm$ 2,17	0,95 $\pm$ 0,03	23,70 $\pm$ 12,21	31,06:1
2,21 $\pm$ 0,26	12,51 $\pm$ 3,70	1,06 $\pm$ 0,04	4,12 $\pm$ 1,55	56,60:1
2,20 $\pm$ 0,19	11,75 $\pm$ 1,82	1,08 $\pm$ 0,03	3,02 $\pm$ 1,22	53,40:1
2,11 $\pm$ 0,26	8,95 $\pm$ 2,27	1,02 $\pm$ 0,03	3,85 $\pm$ 2,14	42,41:1
Ausgangsbefund				
				nach 6 Wochen
				nach 8 Wochen
				nach 10 Wochen

Tab. 3a: Schilddrüsenfunktionsparameter unter Behandlung der euthyreoten Struma mit L-T-4

4.0.0 Interpretation und Diskussion

4.1.0 "T-3-Normalwert"

Einen allgemeinen gültigen "Normalwert" der mittleren T-3-Serumkonzentration bei Schilddrüsengesunden gibt es zur Zeit nicht. Die Angaben der Autoren, die radioimmunologisch arbeiten, schwanken zwischen 0,99 Nanogramm pro Milliliter und 2,18 Nanogramm pro Milliliter (6,7,9,15,20,29,30,32,33,34,38,51). Auch die mittlere T-3-Serumkonzentration für die Hypo- und Hyperthyreose, die in der Literatur erwähnt werden, liegen relativ weit auseinander: bei 0-1,03 Nanogramm pro Milliliter für die Hypothyreose bzw. bei 4,24-7,60 Nanogramm pro Milliliter für die Hyperthyreose (6,7,9,20,29,30,32,33). Die Gründe für diese Diskrepanz dürften in der unterschiedlichen Technik der einzelnen Radioimmunassays und der unterschiedlichen Zusammensetzung des jeweils untersuchten Patientengutes liegen.

4.2.0 Ursprung des T-3

Nach Ansicht der meisten Autoren wird der T-3-Pool der Peripherie aus folgenden Quellen gespeist: 1) durch Sekretion aus der Schilddrüse und 2) durch periphere Dejodination von T-4 zu T-3 (Conversion). Der Anteil des T-3 aus der Conversion wird mit 41-100 % in der Literatur angegeben (3,10,17,39,40,46,49). Auch die absolute Höhe der täglichen T-3-Produktionsrate unterscheidet sich je nach Autor von 30-60 Mikrogramm/die (3,10,40,46,54).

Einen Hinweis auf die stoffwechselbedingte Beziehung von T-3- und T-4-Serumspiegel kann man den positiven linearen Korrelationen von T-3 mit T-4 und NTR (Abb.6 und 7) entnehmen.

Die Abflachung der Regression in Abb.6 bei T-4-Konzentrationen oberhalb von 120 Nanogramm pro Milliliter können durch zu niedrig bestimmte T-4-Werte bedingt sein. Hehrmann und Mitarbeiter (15,16) konnten zeigen, daß T-4-Werte oberhalb von 100 Nanogramm pro Milliliter durch die CPBA-Methode niedriger bestimmt werden als durch den T-4-RIA. Die positive Korrelation von T-3 mit T-4 bestätigt die Ergebnisse von Larson (29), Patel und Mitarbeiter (38), Vagenakis und Mitarbeiter (52) und Vosberg und Mitarbeiter (53).

In den meisten Fällen gehen T-3- und T-4-Serumspiegel parallel (siehe Abb.2 und 3). Ausnahmen davon bilden die sogenannten T-3-Hyperthyreosen, die autonomen Schilddrüsen und die jodaviden euthyreoten Strumen. Bei diesen Schilddrüsenerkrankungen ist die T-4-Serumkonzentration normal oder liegt an der unteren Grenze der Norm, die T-3-Serumkonzentration dagegen ist erhöht.

4.3.0 Erhöhte T-3-Serumkonzentration bei T-3-Hyperthyreose und autonomen Schilddrüsen

Die von Sterling und Mitarbeiter und Mitsuma und Mitarbeiter zuerst beschriebenen und in der Literatur immer wieder erwähnten sogenannten T-3-Hyperthyreosen konnten in dieser Untersuchung nicht nachgewiesen werden (33,47,7, 17,21,22,23,24,31,34,45). Die bei den Schilddrüsen mit autonomem Gewebe gefundenen solitären T-3-Erhöhungen, ohne klinische Zeichen der Hyperthyreose, entsprechen nicht den von Hollander und Mitarbeitern definierten Kriterien der T-3-Hyperthyreose: (21)

- a) klinische Symptome der Hyperthyreose
- b) normales Gesamt-T-4
- c) normales freies T-4
- d) normaler oder erhöhter Joduptake, der sich nicht mit 3 x 25 Mikrogramm T-3/die über 7-10 Tage supprimieren läßt
- e) erhöhter Gesamt-T-3-Spiegel

Als mögliche Erklärung für die erhöhte T-3-Serumkonzentration bei Schilddrüsen mit autonomem Gewebe kommt ein relativer Jodmangel im Endemiegebiet in Frage.

Die Genese der T-3-Hyperthyreose ist noch unklar. Außer der Möglichkeit, daß die erhöhte T-3-Serumkonzentration ausschließlich durch eine T-3-Mehrsekretion der Schilddrüse bedingt ist, kann noch folgende Vorstellung disku-

tiert werden: eine gesteigerte Conversion von T-4 zu T-3 erlaubt dem Organismus bei erhöhter T-4-Sekretion der Schilddrüse, die T-4-Serumkonzentration im Bereich der Norm zu halten. In diese Vorstellung fügt sich die Beobachtung von Hollander und Mitarbeiter ein, daß die Entwicklung einer Hyperthyreose das Stadium einer solitären T-3-Erhöhung durchläuft (23). Das würde bedeuten: eine gesteigerte T-4-Sekretion der Schilddrüse kann durch eine vermehrte Conversion von T-4 zu T-3 eine gewisse Zeit so kompensiert werden, daß nur die T-3-Serumkonzentration solitär ansteigt. Wenn bei weiter steigender T-4-Sekretion die Kapazität der Mechanismen der Conversion ausgelastet ist und nicht mehr gesteigert werden kann, entwickelt sich eine "normale Hyperthyreose" mit erhöhter T-3- und T-4-Serumkonzentration.

Der Grund, weshalb in dieser Untersuchung keine T-3-Hyperthyreose gefunden wurde, könnte in dem relativen Jodmangel liegen, der Patienten mit autonomem Schilddrüsengewebe davor bewahrt, hyperthyreot zu werden. Möglicherweise sind einige dieser Patienten mit "potentieller T-3-Hyperthyreose" in den Gruppen von Patienten mit autonomen Adenomen und Strumen mit erfaßt; die erhöhte T-3-Serumkonzentration bei diesen Gruppen scheint jedoch nicht hoch genug zu sein, um die klinische Symptomatik einer Hyperthyreose auszulösen.

4.4.0 Erhöhte T-3-Serumkonzentration bei euthyreoten Strumen

Erhöhte T-3-Serumkonzentrationen bei Patienten mit euthyreoten Strumen fanden Vagenakis und Mitarbeiter, Patel und Mitarbeiter und Ladurner und Mitarbeiter (52,38,27).

Goebel und Mitarbeiter berichteten außerdem von einer erhöhten Jodaufnahme im Radiojod-2-Phasentest verbunden mit einer erhöhten T-3-Serumkonzentration (11). Dies entspricht auch dem Ergebnis dieser Untersuchung, die zeigt, daß erhöhte T-3-Serumkonzentrationen bei Patienten mit euthyreoten Strumen gekoppelt sind mit einem erhöhten TcTU, der ein Maß für die Jodavidität der Schilddrüse ist. Dieser Befund wird verständlich, wenn man bedenkt, daß Jodmangel als Hauptursache der endemischen Struma gilt.

Die T-4-Serumkonzentration ist bei beiden Gruppen von Patienten mit euthyreoten Strumen leicht erniedrigt (siehe Abb.3); entsprechende Angaben machen Patel und Mitarbeiter und Vagenakis und Mitarbeiter (38,52). Die Aussage von Goebel und Mitarbeiter, daß ein erniedrigter T-4-Spiegel bei Patienten mit euthyreoten Strumen Ausdruck eines besonders schweren Jodmangels ist, läßt sich modifizieren, wenn man den NTR dieser Patienten mit in Betracht zieht: der NTR der Gruppe von Patienten mit einem TcTU $> 7\%$ ist deutlich erniedrigt, verbunden mit einer erhöhten TBG-Serumkonzentra-

tion (siehe Abb.4 und 5). Der erniedrigte NTR bei gleichzeitig erhöhter T-3-Serumkonzentration (siehe Abb.2 und 4) ist also ein besonders empfindlicher Indikator für die Jodmangelsituation der Schilddrüse, während die T-4-Serumkonzentration, die durch die erhöhte TBG-Serumkonzentration beeinflusst wird, sich nur wenig verändert.

Der Zusammenhang von T-3-Serumkonzentration und NTR bei euthyreoten Strumen ist in Abb.8 dargestellt: die Korrelation T-3-Serumkonzentration mit NTR wird durch eine negative Regression beschrieben! Die erhöhte T-3-Serumkonzentration kann als Versuch des Körpers gedeutet werden, den Jodmangel zu kompensieren und die euthyreote Stoffwechsel-lage aufrecht zu erhalten.

Die Frage, ob die erhöhte T-3-Serumkonzentration bei euthyreoten Strumen durch eine T-3-Mehrsekretion der Schilddrüse oder durch eine gesteigerte Conversion von T-4 zu T-3 verursacht wird, ist noch nicht eindeutig geklärt. Larson und Abrams vermuteten, daß eine durch TSH bedingte T-3-Mehrsekretion der Schilddrüse für die erhöhte T-3-Serumkonzentration verantwortlich ist (2,28). Vagenakis und Mitarbeiter und Patel und Mitarbeiter fanden aber weitgehend normale TSH-Serumkonzentrationen bei Patienten mit euthyreoten Strumen (52,38). Vagenakis und Mitarbeiter stellten daraufhin die Hypothese auf, daß die an Jod verarmte Schilddrüse empfindlicher auf TSH reagiert als eine Schilddrüse mit ausreichendem Jodangebot.

4.5.0 Differentialdiagnose der solitär erhöhten T-3-Serumkonzentration

Einer solitär erhöhten T-3-Serumkonzentration - verbunden mit T-4-Serumkonzentration und NTR im Normbereich - können - wie oben angeführt - drei verschiedene Krankheitsbilder zugrunde liegen:

- 1) Schilddrüsen mit autonomem Gewebe und klinischen Zeichen der Hyperthyreose (sog. T-3-Hyperthyreose)
- 2) Schilddrüsen mit autonomem Gewebe ohne klinische Zeichen der Hyperthyreose (Autonome Adenome und Strumen)
- 3) euthyreote Strumen

Der TcTU kann bei allen drei Krankheitsbildern im Endemiegebiet durch einen relativen oder absoluten Jodmangel erhöht sein.

Somit kann man nur durch einen Suppressionstest mit L-T-4 oder L-T-3 und anschließendem TcTU erkennen, ob die Schilddrüse autonomes Gewebe enthält und damit klären, ob die erhöhte T-3-Serumkonzentration durch eine euthyreote Struma oder durch eine Schilddrüse mit autonomem Gewebe mit oder ohne klinische Zeichen der Hyperthyreose bedingt ist.

4.6.0 T-3-Serumkonzentrationsabnahme mit zunehmendem Alter

Die T-3-Serumkonzentration nimmt bei Patienten mit Euthyreose und euthyreoten Strumen um 0,1 Nanogramm pro Milliliter pro Dekade ab. Dies bestätigt die Ergebnisse von Rogowski und Mitarbeiter, die einen Abfall von 0,94 Nanogramm pro Milliliter pro Dekade fanden (41). Rubenstein und Mitarbeiter berichteten von 0,05 Nanogramm pro Milliliter, Herrmann und Mitarbeiter und Vosberg und Mitarbeiter von 0,051 Nanogramm pro Milliliter Abnahme der T-3-Serumkonzentration pro Dekade (42,18,53).

Im Gegensatz dazu stellten Ruskin und Mitarbeiter keine Änderung der T-3-Serumkonzentration bei euthyreoten Patienten im Alter von 3 Tagen bis 35 Jahren fest (44).

Nach den Ergebnissen dieser Untersuchung sollte man bei der Beurteilung von T-3-Serumkonzentrationen von alten Menschen den altersabhängigen Abfall dieser Konzentration mitberücksichtigen.

4.7.0 T-3-Serumkonzentration bei exogener T-4-Zufuhr

Eine exogene T-4-Zufuhr zum Zwecke der Therapie oder Suppression von Patienten mit euthyreoten Strumen verursacht auffallenderweise keine signifikante Erhöhung der T-3-Serumkonzentration, während T-4-Serumkonzentration und NTR ansteigen. Dieses Ergebnis entspricht den Beobachtungen von Rudorff und Mitarbeitern bei euthyreoten Patienten, die bis zu zwei Jahren mit Dosen von 100-150 Mikrogramm L-T-4/die behandelt wurden (43). Möglicherweise wird die Sekretion von T-3 durch die Zufuhr von L-T-4 in dem Maße supprimiert, wie gleichzeitig ein Teil des zugeführten T-4 zu T-3 convertiert, so daß sich diese beiden Vorgänge bei der exogenen T-4-Zufuhr gegenseitig aufheben und die T-3-Serumkonzentration konstant bleibt.

4.8.0 Bedeutung des T-3-RIAs für die klinische Diagnostik

Eine Abweichung der T-3-Serumkonzentration von der Norm bedeutet immer, daß eine Schilddrüsenerkrankung vorliegt. Die besonderen Verhältnisse im Endemiegebiet (über 60 % der euthyreoten Strumen haben eine erhöhte T-3-Serumkonzentration) bedingen aber, daß der T-3-RIA allein die Hyperthyreosen nicht von den euthyreoten Strumen zu trennen vermag.

In der Regel gehen T-4-Serumkonzentration bzw. NTR mit der T-3-Serumkonzentration parallel. In diesen Fällen wird es genügen, nur die T-4- bzw. NTR-Bestimmung durchzuführen. Eine Ausnahme davon machen die solitär erhöhten T-3-Serumkonzentrationen (Differentialdiagnose siehe 4.5.0) besonders dann, wenn ein Patient klinische Symptome der Hyperthyreose zeigt. In diesem Fall kann der T-3-RIA eine zusätzliche Klärung bringen.

5.0.0 Zusammenfassung

Die Trijodthyroninserumkonzentrationen (T-3-Serumkonzentrationen) von 358 Patienten mit verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen aus dem Endemiegebiet der euthyreoten Struma um Marburg und Umgebung wurden radioimmunologisch bestimmt und mit der Thyroxinserumkonzentration (T-4-Serumkonzentration), dem Normalisierten Thyroxin Quotienten (NTR, als Äquivalent für das freie Thyroxin) und dem Technetium^{99m}-Uptake (TcTU) korreliert. Dabei wurden folgende Ergebnisse gefunden:

1) Die mittlere T-3-Serumkonzentration betrug bei

42 Patienten mit Euthyreose	$1,58 \pm 0,24$	Nanogramm pro Milliliter
88 Patienten mit euthyreoten Strumen und einem TcTU von $< 7\%$	$1,51 \pm 0,24$	Nanogramm pro Milliliter
131 Patienten mit euthyreoten Strumen und einem TcTU von $> 7\%$	$2,21 \pm 0,42$	Nanogramm pro Milliliter
32 Patienten mit Hyperthyreose	$5,45 \pm 2,35$	Nanogramm pro Milliliter
12 Patienten mit Hypothyreose	$0,48 \pm 0,18$	Nanogramm pro Milliliter
24 Patienten mit autonomen Adenomen	$2,60 \pm 0,98$	Nanogramm pro Milliliter
24 Patienten mit autonomen Strumen	$2,70 \pm 0,98$	Nanogramm pro Milliliter

- 2) Die T-3-Serumkonzentration geht meist mit der T-4-Serumkonzentration und dem NTR parallel: das kommt in den durch positive Regressionsgeraden beschriebenen Korrelationen von T-3 mit T-4 ($y = 6,14x + 31,18$, Korrelationskoeffizient $r = 0,58$) und T-3 mit NTR ($y = 0,84x + 0,075$, $r = 0,88$) zum Ausdruck.
- 3) Ausnahmen davon machen die solitären T-3-Serumkonzentrationserhöhungen bei euthyreoten jodaviden Strumen mit einem Technetium^{99m}-Uptake $> 7\%$ und bei Schilddrüsen mit autonomem Gewebe. Die erhöhte T-3-Serumkonzentration bei euthyreoten Strumen ist verbunden mit einem erniedrigten NTR: die Abhängigkeit von T-3 und NTR wird durch eine negative lineare Regression beschrieben ($y = 1,043 - 0,033x$, $r = -0,56$). Diese negative Korrelation kann als Indikator für Jodmangel gedeutet werden; die solitäre erhöhte T-3-Serumkonzentration bei euthyreoten Strumen wird als Kompensationsversuch des Körpers angesehen, trotz des Jodmangels die euthyreote Stoffwechsellage aufrecht zu erhalten.
- Sogenannte T-3-Hyperthyreosen konnten in dieser Untersuchung nicht gefunden werden.
- 4) Die mittlere T-3-Serumkonzentration nimmt mit zunehmendem Alter bei Patienten mit Euthyreose und euthyreoten

Strumen um 0,1 Nanogramm pro Milliliter in 10 Jahren ab.

Es konnte keine Altersabhängigkeit von T-4-Serumkonzentration und NTR gefunden werden.

- 5) Bei exogener T-4-Zufuhr in Form einer suppressiven Therapie oder im Suppressionstest bleibt die mittlere T-3-Serumkonzentration bei Patienten mit euthyreoten Strumen weitgehend konstant.
- 6) Eine Abweichung der T-3-Serumkonzentration von der Norm bedeutet immer, daß eine Schilddrüsenerkrankung vorliegt. Die besonderen Verhältnisse im Endemiegebiet (60 % der euthyreoten Strumen haben eine erhöhte T-3-Serumkonzentration) bedingen aber, daß der T-3-RIA allein die Hyperthyreosen von den euthyreoten Strumen nicht zu trennen vermag.

Indiziert ist der T-3-RIA bei Patienten mit normaler T-4-Serumkonzentration bzw. NTR, die Zeichen der Hyperthyreose bieten, um eine T-3-Hyperthyreose auszuschließen.

6.0.0 Literatur

1. Abdelhamid, S.:

Radioimmunassay und seine klinische Anwendung
Med. Welt 25,37 S.1489 1974

2. Abrams, G.M., P.R.Larsen:

Triiodothyronine and thyroxine in the
serum and thyroid glands of iodine-
deficient rats
J. Clin. Invest. 52 S.2522 1973

3. Braverman, L.E., A.Vagenakis, P.Downs, A.Foster,
K.Sterling, S.H.Ingbar:

Effects of replacement doses of L-T-4 on
the peripheral metabolism of T-4 and T-3
in man
J. Clin. Invest. 52 S.1010 1973

4. Braverman, L.E., S.H.Ingbar, K.Sterling:

Conversion of thyroxine to triiodothyronine
in athyreotic subjects
J. Clin. Invest. 49 S. 855 1970

5. Brown, B.L., R.P.Ekins, S.M.Ellis, W.S.Reith:

Specific antibodies to triiodothyronine
Nature 226 S. 359 1970

6. Chopra, I.J., D.H.Solomon, G.N.Beall:

Radioimmunoassay for measurement of triiodo-
thyronine in human serum
J. Clin. Invest. 50 S.2033 1971

7. Eastman, C.J., J.M.Corcoran, J.G.B.Millar,
N.Wechsler, N.F.Lawton, R.P.Ekins,
J.D.N.Nabarro:

Radioimmunoassay of serum triiodothyronine
in patients with thyroid disease
J. Endocr. 58 S. 22 1973

8. Ekins, R.P., E.S.Williams and S.Ellis:
The sensitive and precise measurement of
serum thyroxine by saturation analysis
(Competitive protein binding assay)
Clin. Biochem 2 S. 253 1969
9. Gharib, H., W.E.Mayberry, R.J.Ryan:
Radioimmunoassay for triiodothyronine:
A. preliminary report
J. Clin. Endocr. 31 S. 701 1970
10. Glöbel, B., R.Berberich, E.Oberhausen:
Die Sekretionsraten von T-3 und T-4 beim
Menschen unter dem Einfluß von exogenem
T-3, T-4 und TSH
10. Internationale Jahrestagung der
Gesellschaft für Nuklearmedizin,
Freiburg 1972 Abstract Nr. 108
11. Goebel, R., G.Leb, B.Schreiber, G.Knapp:
Untersuchungen über den Trijodthyronin-
Blutspiegel bei der jodaviden Schild-
drüse
Wien. Zschr. f. Inn. Med. 54 S. 131 1973
12. Gross, J., R.Pitt-Rivers:
Triiodothyronine in relation to thyroid
physiology
Recent Progr. Hormone Res. 10 S. 109 1954
13. Gross, J., R.Pitt-Rivers, W.R.Trotter:
Effect of 3:5:3'-L-triiodothyronine in
myxedema
Lancet 1 S.1045 1952
14. Gross, J., R.Pitt-Rivers:
The identification of 3:5:3'-L-triiodo-
thyronine in human plasma
Lancet 1 S. 439 1952

15. Hehrmann, R., C.Schneider:
Der Radioimmunassay für Trijodthyronin
und Thyroxin im Serum und seine Anwen-
dung bei Hyperthyreosen
Der Radiologe 14, 4 S. 156 1973
16. Hehrmann, R., C.Schneider:
T-3-und T-4-RIA in der klinischen Praxis
Die Schilddrüse 1973
Hrsg.: H.Schleusener und B.Weinheimer
Stuttgart 1974 S. 111
17. Herrmann, J., H.J.Lehr, H.J.Kröll, H.J.Rusche,
K.H.Rudorff, H.L.Krüskenper:
Exzessive periphere Konversion von Thyroxin
(T-4) zu Trijodthyronin (T-3) in der Patho-
genese der T-3-Hyperthyreose
Dtsch. Med. Wschr. 100 S.2319 1975
18. Herrmann, J., H.J.Rusche, H.J.Kröll, K.H.Rudorff,
H.L.Krüskenper:
Trijodthyronin: Abnahme der Serumkonzen-
tration mit zunehmendem Alter
Dtsch. Med. Wschr. 99 S.2122 1974
19. Hesch, R.D.:
Die Bedeutung der Trijodthyroninbestimmung
in der Diagnostik von Schilddrüsenfunktions-
störungen
Die Schilddrüse 1973
Hrsg.: H.Schleusener und B.Weinheimer
Stuttgart 1974 S. 120
20. Hesch, R.D., D.Evered:
Radioimmunoassay of triiodothyronine in
unextracted human serum
British. Med. J. 1 S. 645 1973
21. Hollander, C.S., T.Mitsuma, N.Nihei, L.Shenkman,
S.Z.Burday, M.Blum:
Clinical and laboratory observations in
cases of triiodothyronine toxicosis con-
firmed by radioimmunoassay
Lancet 1 S. 609 1972

22. Hollander, C.S., C.Stevenson, T.Mitsuma, G.Pineda,
L.Schenkman, E.Silva:
T-3 toxicosis in an iodine-deficient area
Lancet (v.16.Dezember) S.1277 1972
23. Hollander C.S., L.Schenkman, T.Mitsuma, M.Blum,
A.J.Kastin, D.G.Anderson:
Hypertriiodothyroninaemia as premonitory
manifestation of thyrotoxicosis
Lancet (v.2.Oktober) S. 731 1971
24. Hufner, M., R.D.Hesch:
Die Bedeutung der Trijodthyroninbestimmung
für die Schilddrüsendiagnostik
Therapiewoche 50 S.4881 1973
25. Joseph, K.:
Unveröffentlichte Untersuchung
1975
26. Joseph, K.:
In-vitro-Tests als Screeninguntersuchungen
in der Schilddrüsendiagnostik
Die Schilddrüse 1973
Hrsg.: H.Schleusener und B.Weinheimer
Stuttgart 1974 S. 175
27. Ladurner, D., G.Riccabona:
Die Trijodthyroninsekretion beim endemischen
Kropf und beim toxischen Adenom
Die Schilddrüse 1973
Hrsg.: H.Schleusener und B.Weinheimer
Stuttgart 1974 S. 139
28. Larsen, P.R.:
Triiodothyronine: Review of recent
studies of its physiology and patho-
physiology in man
Metabolism 21, 11 S.1073 1972
29. Larsen, P.R.:
Direct immunoassay of triiodothyronine
in human serum
J. Clin. Invest. 51 S.1939 1972

30. Liebllich, J., R.D.Utiger:
Triiodothyronine radioimmunoassay
J. Clin. Invest. 51 S. 157 1972
31. Marsden, P., P.J.N.Howarth, S.Chalkley,
M.Acosta, B.Leatherdale, C.J.McKerron:
Hormonal Pattern of relapse in hyper-
thyroidism
Lancet 1 S. 944 1975
32. Meinhold, H., K.W.Wenzel:
Radioimmunoassay for triiodothyronine and
thyroxine in unextracted sera.
Methodical aspects and clinical application.
Symposium on radioimmunoassay and related
procedures in clinical medicine and research.
Istanbul, 10-14 September 1973
33. Mitsuma, T., N.Nehei, M.Gershengorn, C.S.Hollander:
Serum triiodothyronine:
Measurements in human serum by radioimmuno-
assay with corroboration by gas-liquid
chromatography
J. Clin. Invest. 50 S.2679 1971
34. Mühlen, A.von zur, R.D.Hesch, J.Knöbberlin:
Neuere Aspekte in der Schilddrüsen-
diagnostik
Dtsch. Med. Wochenschrift 99 S.1504 1974
35. Murphy, B.E.P., C.J.Pattee, A.Gold:
Clinical evalution of a new method for
the determination of serum thyroxine
J. Clin. Endocr. 26 S. 247 1966
36. Murphy, B.E.P., C.J.Pattee:
Determination of thyroxine utilizing
the property of protein-binding
J. Clin. Endocr. 24 S. 187 1964

37. Nauman, J.A., A.Nauman, S.C.Werner:
Total and free triiodothyronine in human
serum
J. Clin. Invest. 46 S.1346 1967
38. Patel, Y.C., P.O.D.Pharoah, R.W.Hornabrook,
B.S.Hetzel:
Serum triiodothyronine, thyroxine and thyroid-
stimulating hormone in endemic goiter: A com-
parison of goitrous and nongoitrous subjects
in New Guinea
J. Clin. Endocr. 37 S. 783 1975
39. Pittman, C.S., J.B.Chamber, V.H.Read:
Extrathyroidal conversion rate of thyroxine
to triiodothyronine in normal man
J. Clin. Invest. 50 S.1187 1971
40. Pitt-Rivers, R., J.B.Stanbarry, B.Rapp:
Conversion of thyroxine to 3:5:3'-
triiodothyronine in vivo
J. Clin. Endocr. 15 S. 616 1955
41. Rogowski, P., K.Siersbak-Nielsen, J.Mølholm:
Age dependent changes in urinary excretion
of triiodothyronine
Acta Endocr. Suppl. 199 S. 342
Abstract Nr. 272 1975
42. Rubenstein, H.A., V.P.Butler, S.C.Werner:
Progressive decrease in serum triiodo-
thyronine concentrations with human ageing:
Radioimmunoassay following extraction of
serum
J. Clin. Endocr. 37 S.247 1973
43. Rudorff, K.H., J.Herrmann, W.Wildmeister,
F.A.Horster, H.L.Krüskenper:
T-3 and T-4 serum concentrations after short-
and prolonged application of L-thyroxine alone
or in combination with L-triiodothyronine
Acta Endocr. Suppl. 199 S. 344
Abstract Nr. 274 1975

44. Ruskin, W., A.V.Ruskin, S.C.Tang, L.Shenkman,
T.Mitsuma, C.S.Hollander:
Serum triiodothyronine concentrations in
infancy, childhood, adolescence and pediatric
J. Clin. Endocr. 37 S. 235 1973
45. Shenkman, L., T.Mitsuma, M.Blum, C.S.Hollander:
Recurrent hyperthyroidism presenting as
triiodothyronine toxicosis
Annals of Internal Medicine 77 S. 410 1972
46. Surks, M.I., A.R.Schadlow, I.M.Stock,
I.H.Oppenheimer:
Determination of iodothyronine adsorption
and conversion of L-T-4 to L-T-3 using
turnover rate techniques
J. Clin. Invest. 52 S. 805 1973
47. Sterling, K., S.Refetoff, H.A.Selenkow:
Thyrotoxicosis due to elevated serum
triiodothyronine levels
J. Am. Med. Assoc. 213 S. 571 1970
48. Sterling, K., D.Bellabarba, E.S.Newman,
M.A.Bremer:
Determination of triiodothyronine con-
centrations in human serum
J. Clin. Invest. 48 S.1150 1969
49. Thorson, S.C., E.K.Mincey, H.W.McIntosh,
R.T.Morrison:
Evaluation of a new in vitro blood test
for determining thyroid status:
The Effective Thyroxine Ratio
Brit. Med. Journal 2. S.67 1972
50. "Thyopac-5 R "
Kit for assay of total thyroxine and
Normalized Thyroxin Ratio
Description 1975
Fa. Amersham-Buchler, Braunschweig

51. "T-3-RIA-Kit R "

Kit for the radioimmunoassay of serum T-3
Description 1975
Fa. Amersham-Buchler, Braunschweig

52. Vagenakis, A.G., D.A.Kontras, A.Burger, B.Malamos,
S.H.Ingbar, L.E.Braverman:

Studies of serum triiodothyronine, thyroxine
and thyrotropin
J. Clin. Endocr. 37 S. 485 1973

53. Vosberg, H., M.Hrubesch, H.Wagner, W.H.Hauss:

Die klinische Bedeutung der Serum-
trijodthyroninbestimmung
Med. Welt 25 S.1340 1974

54. Woeber, K.A., R.J.Sobel, S.H.Ingbar, K.Sterling:

The peripheral metabolism of T-3 in normal
subjects and in patients with hyperthyroidism
J. Clin. Invest. 49 S. 643 1973

Herrn Professor Dr.med. K. Joseph danke ich für die Arbeitsmöglichkeiten in der Poliklinik für Nuklearmedizin, für die Überlassung des Themas und für die ständige Betreuung der Arbeit.

Herrn Dr.med. H. Müller danke ich für wertvolle Hinweise bei der Durchführung der Versuche.

Lebenslauf

Ich wurde am 1.5.1951 als einziges Kind des Handelsvertreters Konrad Herbert und seiner Frau Erika geb.Stalzer in Gelnhausen geboren.

Ostern 1958 wurde ich in die Philipp-Reis Grundschule in Gelnhausen eingeschult.

Von 1962 bis 1970 besuchte ich die Grimmelshausen Schule, Gymnasium ebenfalls in Gelnhausen und bestand dort am 19.6.1970 das Abitur.

Zum Wintersemester 1970/71 immatrikulierte ich mich an der Philipps-Universität Marburg in den Fächern Germanistik, Politik und Geschichte.

Zum Sommersemester 1971 erhielt ich die Zulassung für Medizin, wechselte das Studienfach und begann Medizin zu studieren.

Im Frühjahr 1972 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Herbst 1973 die medizinische Vorprüfung.

Zum Wintersemester 1975/76 schrieb ich mich zusätzlich im Fachbereich Philosophie ein.

Nach dem Sommersemester 1976 schloß ich das Studium mit dem Staatsexamen ab.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren folgende
Professoren und Dozenten:

Amon, Bichler, Buchholz, Büsing, Dimroth, Eißner,
Exner, Friedrich, Ganz, Gerdes, Geus, Golenhofen,
Graul, Haberich, Hamelmann, Hardewig, Havemann,
Hensel, Hering, Hess, Hildebrandt, Hilgermann, Hort,
Huch, Jakob, Joseph, Karlson, Klaus, Kleinsasser,
Koecke, Koransky, Kuni, Linneweh, Mannheim, Maroske,
Martini, Müller, Oehmig, Oepen, I., Petry, Pots,
Riecken, Rodeck, Rohen, Schachtschabel, Schiff,
Schleyer, Schmitz-Moormann, Schneider, Siegert,
Straub, Thoenes, Walcher, Wehrmeyer, Wesemann

